



(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**  
(10) **DE 195 20 936 A 1**

(51) Int. Cl. 8:

**C 07 D 263/32**

C 07 D 498/10

A 01 N 43/76

// (C07D 498/10,  
263:52,319:08)

**DE 195 20 936 A 1**

(21) Aktenzeichen: 195 20 936.2  
(22) Anmeldetag: 8. 6. 95  
(23) Offenlegungstag: 12. 12. 96

(71) Anmelder:

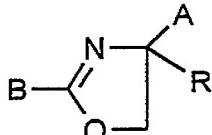
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:

Mencke, Norbert, Dr., 51381 Köln, DE; Turberg,  
Andreas, Dr., 40699 Erkrath, DE; Kraatz, Udo, Dr.,  
51375 Leverkusen, DE; Krämer, Wolfgang, Dr., 51399  
Burscheid, DE; Lantzsch, Reinhard, Dr., 42115  
Wuppertal, DE; Marhold, Albrecht, Dr., 51373  
Leverkusen, DE

(54) Ektoparasitizide Mittel

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von  
Verbindungen der Formel (I)



in welcher

B steht für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl oder Heteroaryl,  
A steht für Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Heteroaryloxy, die  
gegebenenfalls substituiert sind und die gegebenenfalls  
über einen zweiwertigen Rest Z an den Oxazolin-Ring  
gebunden sind,

R steht für Wasserstoff oder gemeinsam mit A und dem  
angrenzenden C-Atom für einen spirocyclischen 3- bis  
6gliedrigen Ring, der gegebenenfalls ein oder mehrere  
Heteroatome der Gruppen O, S, N enthalten kann und an den  
gegebenenfalls ein weiterer Ring ankondensiert ist, wobei  
das System gegebenenfalls substituiert ist,  
zur Bekämpfung von Insekten und einwirtigen Zecken bei  
Mensch und Tier.

**DE 195 20 936 A 1**

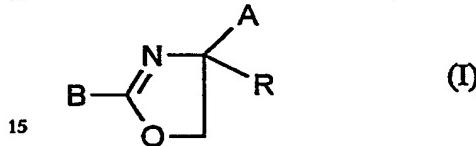
## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Oxazolinen zur Bekämpfung von Ektoparasiten sowie ektoparasitizide Mittel die Oxazoline enthalten.

- 5 Oxazoline sowie ihre Herstellung und ihre Verwendung als Insektizide und Akarizide im Pflanzenschutz sowie gegen bestimmte Milben an Tieren sind bereits bekannt. Über ihre Verwendung gegen Ektoparasiten und vor allem gegen Insekten und einwirtigen Zecken ist jedoch nicht bekannt geworden.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I)

10



15

in welcher

- B steht für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl,  
20 A steht für Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Heteroaryloxy die gegebenenfalls substituiert sind und die gegebenenfalls über einen zweiwertigen Rest Z an den Oxazolin-Ring gebunden sind,

R steht für Wasserstoff oder gemeinsam mit A und dem angrenzenden C-Atom für einen spirocyclischen 3- bis 6-gliedrigen Ring der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome der Gruppe O, S, N enthalten kann und an den gegebenenfalls ein weiterer Ring ankondensiert ist, wobei das System gegebenenfalls substituiert ist,  
25 zur Bekämpfung von parasierenden Insekten und einwirtigen Zecken an Mensch und Tier.

Die Verbindungen der Formel (I) sind z. B. Gegenstand der folgenden Patentanmeldungen:

WO 93/21 165, WO 93/24470, JP-OS H4 89 484, JP-OS H6 145 155, JP-OS H6 145 169, JP-OS H6 48 907, JP-OS H6 100 546; JP-OS H6 100 560, JP-OS H6 73 030, EP-OS 345 775, EP-OS 432 601, EP-OS 553 623, WO 93/22 297, WO 93/25 077, WO 93/25 079.

- 30 Auf die bevorzugten Verbindungsgruppen sowie Einzelverbindungen sowie Herstellverfahren in diesen Veröffentlichungen wird hiermit besonders Bezug genommen.

Bevorzugt genannt seien Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher die Definitionen für die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

Gegebenenfalls substituiertes Alkyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet 35 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 20, insbesondere 1 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Neopentyl, Undecyl, Dodecyl, Pentadecyl, Octadecyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkenyl sowie der Alkenylteil eines Restes wie z. B. gegebenenfalls substituiertes Alkenyloxy und Alkenylthio in den allgemeinen Formeln bedeuten geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Ethenyl, Propenyl-(1), Propenyl-(2) und Butenyl-(3) genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkinyl sowie der Alkinylanteil eines Restes wie z. B. gegebenenfalls substituiertes Alkinyloxy und Alkinylthio in den allgemeinen Formeln bedeuten geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Ethinyl, Propinyl-(1), Propinyl-(2) und Butinyl-(3) genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet mono-, bi- und tricyclisches Cycloalkyl mit vorzugsweise 3 bis 10, insbesondere 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkoxy allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propoxy und n-, o- und t-Butoxy genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Alkylthio allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio, n-, o- und t-Butylthio genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Carbalkoxy allein oder als Bestandteil eines Restes in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 7, insbesondere 2 bis 5 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Carbomethoxy, Carboethoxy, Carbo-n- und i-Propyloxy und Carbo-n-, i- und t-Butyloxy genannt.

Halogenalkyl allein oder als Bestandteil eines Restes wie z. B. Halogenalkoxy oder Halogenalkylthio in den allgemeinen Formeln enthält 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Halogenatome, wobei als Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom, insbesondere Fluor und Chlor stehen. Beispielhaft seien Trifluormethyl, Chlor-di-fluormethyl, Brommethyl, 2,2,2-Trifluorethyl und Pentafluorethyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Aryl allein oder als Bestandteil eines Restes wie z. B. Aryloxy, Arylthio, Arylalkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

insbesondere Phenyl.

Gegebenenfalls substituiertes Aralkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet gegebenenfalls im Arylteil und/ oder Alkylteil substituiertes Aralkyl mit vorzugsweise 6 oder 10, insbesondere 6 Kohlenstoffatomen im Arylteil (vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl) und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil geradkettige oder verzweigt sein kann. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Benzyl und Phenylethyl genannt.

5

Gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl allein oder als Bestandteil eines Restes wie Heteroaryloxy, Heteroarylthio, Heteroaralkyl bedeutet in den allgemeinen Formeln 5- bis 7-gliedrige Ringe mit vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen die dem aromatischen Prinzip der Hückel-Regel folgen. Als Heteroatome stehen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Thieryl, genannt.

10

Die gegebenenfalls substituierten Reste der allgemeinen Formel (I) können einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 bis 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 20, insbesondere 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl und n-, i- und t-Butyl, Neopentyl, Hexadecyl, Octadecyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 14, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n- und i-Propyloxy und n-, i- und t-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i-Propylthio und n-, i- und t-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Difluormethyl, Trifluormethyl; Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom, insbesondere Fluor, Chlor, Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyleneamino, n- und i-Propylamino und Methyl-n-Butylamino; Acylreste wie Formayl, Alkylcarbonyl wie z. B. Acetyl, Arylcarbonyl wie z. B. Benzoyl; Carboxyl; Carboxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Alkylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Halogenalkylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen wie Trifluormethylsulfinyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen mit 1 bis 5 Halogenatomen wie Trifluormethylsulfinyl; Sulfonyl (-SO<sub>3</sub>H); Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl; Halogenalkylsulfonyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen wie Triflormethylsulfonyl, Perfluor-t,n,s-butylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl; Acyl; Aryl; Aryloxy; Heteroaryl; Heteroaryloxy; die ihrerseits einen der oben genannten Substituenten tragen können sowie der Formiminorest

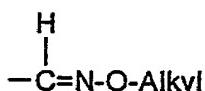
15

20

25

30

35



40

Bevorzugt seien genannt Verbindungen der Formel (I), in welcher die Substituenten folgende Bedeutung haben:

B steht für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist durch Halogen, Cyano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy sowie durch jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio und/oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkylthio substituiertes Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Phenylthio und Benzylothio;

45

für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Halogen substituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Alkenyl;

für C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, das gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkenyl;

50

für C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, das gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl;

für gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen,

55

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkoxy,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, das gegebenenfalls durch weitere 1-3 Sauerstoffatome unterbrochen ist,

60

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkylthio.

A steht für gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Pheneth-2-yl, Phenoxymethyl, Phenylthiomethyl, Phenoxyeth-1-yl, Phenylthioeth-1-yl, Phenoxyeth-2-yl und Styryl, wobei jeweils als Phenylsubstituenten genannt seien Halogen,

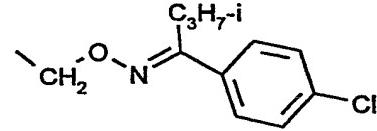
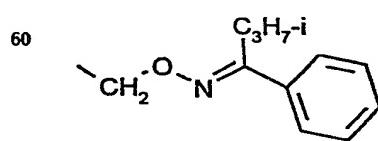
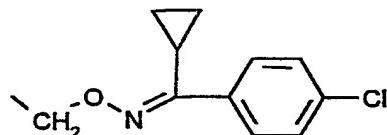
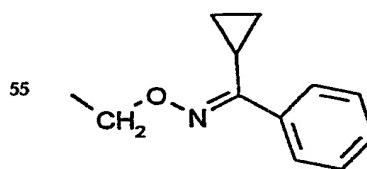
65

C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl,

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Halogenalkoxy.

- C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkyl,  
 C<sub>1</sub>—C<sub>18</sub>-Alkoxy, das gegebenenfalls durch weitere 1—3 Sauerstoffatome unterbrochen ist,  
 C<sub>1</sub>—C<sub>18</sub>-Alkylthio,  
 C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Halogenalkylthio,  
 5 3,4-Difluormethylendioxo,  
 3,4-Tetrafluorethylendioxo,  
 gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>—C<sub>6</sub>-Cycloalkyl und/oder Halogen substituiertes Benzyliminooxymethyl, jeweils gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkoxy, Cyclohexyl oder Phenyl substituiertes Cyclohexyl und Cyclohexyloxy;
- 10 gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch Halogen,  
 C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkyl substituiertes Pyridyloxy; jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden durch C<sub>1</sub>—C<sub>12</sub>-Alkyl, Halogen, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkoxy-ethylenoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkylthio und/oder C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Halogenalkylthio
- 15 substituiertes Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Phenylthio, Benzyloxy und Benzylthio.  
 R steht vorzugsweise für Wasserstoff.
- Besonders bevorzugt genannt seien Verbindungen der Formel (I), in welcher die Substituenten folgende Bedeutung haben:
- B steht für C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist durch  
 20 Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Alkoxy sowie durch jeweils gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Alkylthio und/oder C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Halogenalkylthio substituiertes Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy, Phenylthio und Benzylthio;
- 25 für gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor und/oder Brom substituiertes C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>-Alkenyl;  
 für C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, das gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist durch Fluor, Chlor, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Alkenyl, C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Halogenalkyl mit Fluor und/oder Chlor als Halogenatome sowie C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub>-Halogenalkenyl mit Fluor und/oder Chlor als Halogenatome;
- 30 für C<sub>5</sub>—C<sub>7</sub>-Cycloalkenyl, das gegebenenfalls einfach oder mehrfach, gleich oder verschieden substituiert ist durch Fluor, Chlor, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl sowie C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Halogenalkyl mit Fluor und/oder Chlor als Halogenatome;  
 für gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, wobei als Substituenten genannt seien F, Cl, Br,
- 35 C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl,  
 einfach bis sechsfach, gleich oder verschieden durch F und/oder Cl substituiertes C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy,  
 einfach bis fünffach, gleich oder verschieden durch F und/oder Cl substituiertes C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Alkyl.
- A steht besonders bevorzugt für jeweils gegebenenfalls einfach bis vierfach, gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, Benzyl Pheneth-1-yl, Pheneth-2-yl, Phenoxyethyl, Phenylthiomethyl, Phenoxyeth-1-yl, Phenoxyeth-2-yl, Phenylthioeth-1-yl und Styryl,  
 40 wobei jeweils als Phenylsubstituenten genannt seien  
 F, Cl, Br,  
 C<sub>1</sub>—C<sub>18</sub>-Alkyl,  
 C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-alkyl,
- 45 einfache bis sechsfach, gleich oder verschieden durch F und/oder Cl substituiertes C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkoxy,  
 einfache bis fünffach, gleich oder verschieden durch F und/oder Cl substituiertes C<sub>1</sub>—C<sub>2</sub>-Alkyl,  
 C<sub>1</sub>—C<sub>18</sub>-Alkoxy und —(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>1—3</sub>—O—C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>12</sub>-Alkylthio,  
 einfache bis sechsfach, gleich oder verschieden durch F und/oder Cl substituiertes C<sub>1</sub>—C<sub>8</sub>-Alkylthio,  
 3,4-Difluormethylendioxo,  
 50 3,4-Tetrafluorethylendioxo, die Gruppierungen



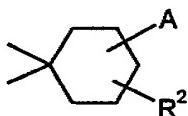
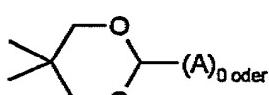
- 65 jeweils gegebenenfalls durch C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, Cyclohexyl oder Phenyl substituiertes Cyclohexyl und Cyclohexyloxy;  
 gegebenenfalls einfach oder zweifach, gleich oder verschieden durch F, Cl oder CF<sub>3</sub> substituiertes Pyridyloxy;

jeweils gegebenenfalls einfach bis dreifach, gleich oder verschieden durch C<sub>1</sub>—C<sub>12</sub>-Alkyl, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, einfach bis sechsfach, gleich oder verschieden durch F und/oder Cl substituiertes C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy-ethylenoxy, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio, einfach bis sechsfach, gleich oder verschieden durch F und/oder Cl substituiertes C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkylthio substituiertes Phenyl, Benzyl, Phenoxy, Phenylthio, Benzyloxy und Benzylthio.

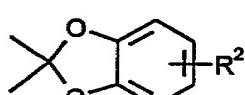
5

R steht besonders bevorzugt für Wasserstoff.

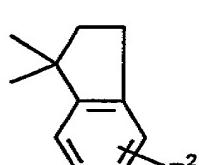
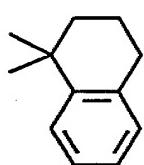
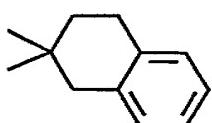
A und R der allgemeinen Formel (I) können gemeinsam bevorzugt folgende spirocyclische Ringe bilden, die ihrerseits wieder z. B. durch Reste A substituiert sein können:



0 oder 1

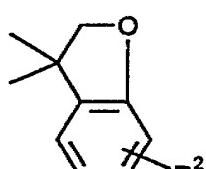
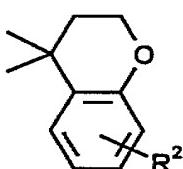


10



15

20

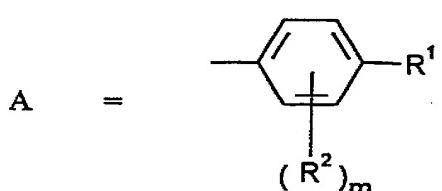


25

30

wobei A die zuvor angegebenen Bedeutungen haben kann und R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder einen der bei A angegebenen Substituenten steht.

Ganz besonders bevorzugt seien Verbindungen der Formel (I) genannt, in denen der Rest A durch folgende Formel charakterisiert wird, wobei er entweder direkt oder über ein Brückenglied Z an den Oxazolinring gebunden sein kann:



40

45

R<sup>1</sup> steht für Reste gemäß folgender Tabelle 1  
(R<sup>2</sup>)<sub>m</sub> steht für Reste gemäß folgender Tabelle 2

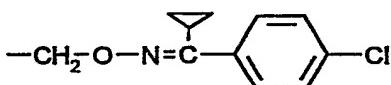
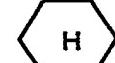
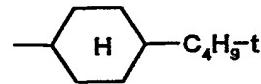
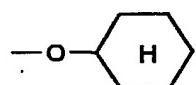
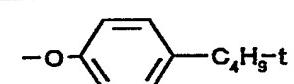
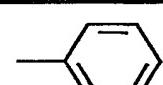
50

55

60

65

Tabelle 1

	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>
5	Cl	-OCF <sub>2</sub> CHFCF <sub>3</sub>
10	F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
15	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -n
	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -n	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -n
	-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -n	
20	-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> -n	-SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -n
	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -n	-SC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -n
	-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> -n	-SC <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -n
25	CF <sub>3</sub>	-SC <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -n
	-CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	-SCF <sub>3</sub>
	-OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -n	-SCF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>
	-OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -n	-SCE <sub>2</sub> CHFCH <sub>3</sub>
30	-OC <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -n	-CO-CH <sub>3</sub>
	-OCF <sub>3</sub>	
35	-OCF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	
40	-OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	
45	-OCF <sub>2</sub> CHFCH <sub>3</sub>	
50	-CO-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -i	

55

60

65

$R^1$	$R^1$	
		5
		10
		15
		20
		25
		30
		35
		40
		45
		50
		55
		60
		65

	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		

60

65

$R^1$	$R^1$	
		5
		10
		15
		20
		25
		30
		35
		40
		45
		50
		55
		60
		65

	$R^1$		$R^1$
5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			H
	$-CO-O-C_4H_9-t$		$-CO-NH-C_4H_9-t$
	$-CN$		

60

65

Tabelle 2

$(R^2)_m$	$(R^2)_m$	
H	2-CH <sub>3</sub>	5
2-Cl	2-OCH <sub>3</sub>	
2-F	2-Cl <sub>2</sub>	10
3-Cl	2,6-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
2,6-Cl <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub>	15
3,5-Cl <sub>2</sub>	3,5-OCH <sub>3</sub>	
3,5-F <sub>2</sub>	3-OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
2,5-Cl <sub>2</sub>		20
3,5-Cl <sub>2</sub> ; 2-F	gemeinsam mit R <sup>1</sup> für	
2,3-F <sub>2</sub>	3,4-OCF <sub>2</sub> O-	25
2,5-F <sub>2</sub>	3,4-OCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> O	
2,3,5,6-Cl <sub>4</sub>	2-Cl; 3-CF <sub>3</sub>	
3-CF <sub>3</sub>	2-Cl; 5-CF <sub>3</sub>	30

Beispielhaft seien für den Substituenten A folgende Reste genannt, die entweder direkt oder über ein Brückenglied Z an den Oxazolinring gebunden sind:

40

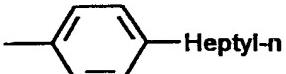
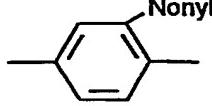
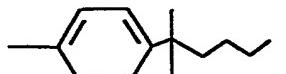
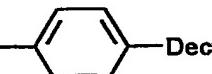
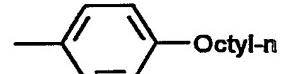
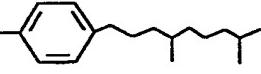
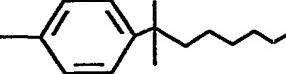
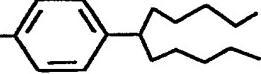
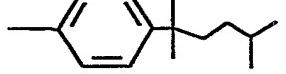
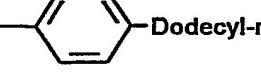
45

50

55

60

65

Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A
5 a1	 Phenyl-Heptyl-n	a6	 Phenyl-Nonyl-n
10 a2	 Phenyl-Decyl-n	a7	
15 a3	 Phenyl-Octyl-n	a8	
20 a4	 Phenyl-Decyl-n	a9	
25 a5	 Phenyl-Dodecyl-n	a10	
30 35			

40

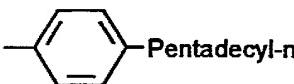
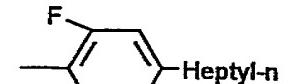
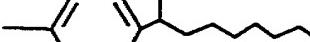
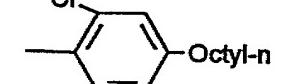
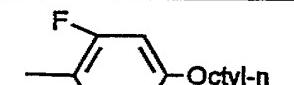
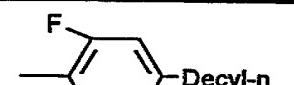
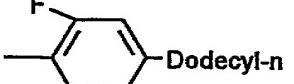
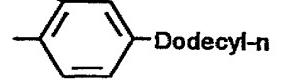
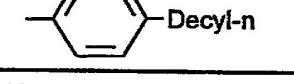
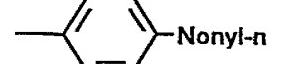
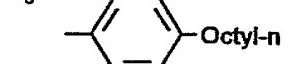
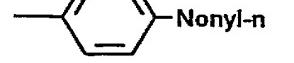
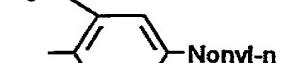
45

50

55

60

65

Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A	
a11	 Pentadecyl-n	a20	 Heptyl-n	5
a12		a21	 Octyl-n	10
a13	 Octyl-n	a22	 Octyl-n	15
a14		a23	 Decyl-n	20
a15		a24	 Dodecyl-n	25
a16		a25	 Dodecyl-n	30
a17		a26	 Decyl-n	35
a18	 Nonyl-n	a27	 Octyl-n	40
a19	 Nonyl-n	a28	 Nonyl-n	45
				50
				55
				60
				65

	Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A
5	a29		a39	
10	a30		a40	
15	a31		a41	
20	a32		a42	
25	a33		a43	
30	a34		a44	
35	a35		a45	
40	a36		a46	
45	a37		a47	
50	a38		a48	

55

60

65

Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A	
a49	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-Tetradecyl-n	a59	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	5
a50	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-Pentadecyl-n	a60	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10
a51	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-Hexadecyl-n	a61	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	15
a52	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-Heptadecyl-n	a62	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	20
a53	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-Octadecyl-n	a63	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F	
a54	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -S-Nonyl-n	a64	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br	25
a55	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	a65	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	30
a56	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	a66	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -O-Butyl-n	40
a57	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -i	a67	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub>	45
a58	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	a68	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	50
				55
				60

Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A
5 a69		a78	
10 a70		a79	
15 a 71		a80	
20 a72		a81	
25 a73		a82	
30 a74		a83	
35 a75		a84	
40 a76		a85	
45 a77		a86	

50

55

60

65

Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A	
a87		a94		5
a88		a95		10 15
a89		a96		20
a90		a97		25 30
a91		a98		35 40
a92		a99		45
a93		a100		50 55
				60
				65

Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A
5	a101 	a109 	
10	a102 	a110 	
15	a103 	a111 	
20			
25	a104 	a112 	
30	a105 	a113 	
35	a106 	a114 	
40	a107 	a115 	
45	a108 	a116 	

50

55

60

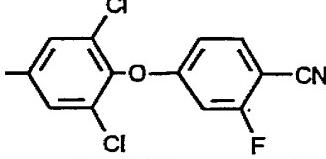
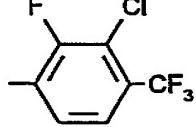
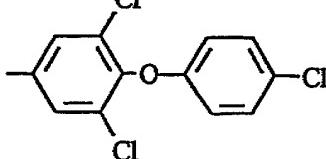
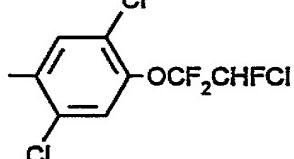
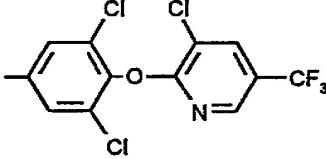
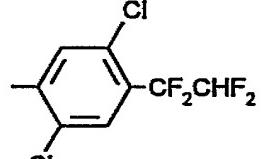
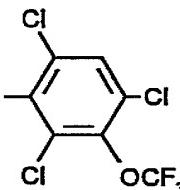
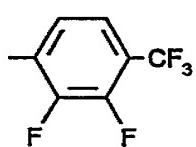
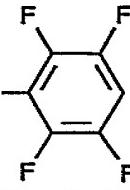
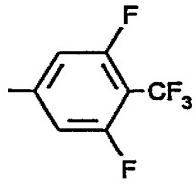
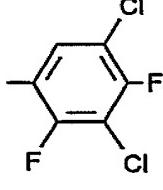
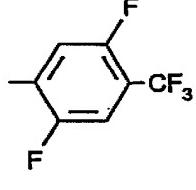
65

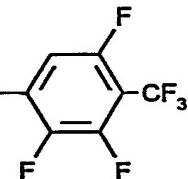
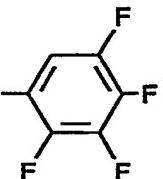
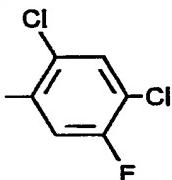
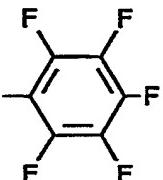
Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A	
a117		a126		5
a118		a127		10
a119		a128		15
a120		a129		20
a121		a130		25
a122		a131		30
a123		a132		35
a124		a133		40
a125		a134		45
				50
				55
				60
				65

Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A
5 a135		a144	
10 a136		a145	
15 a137		a146	
20 a138		a147	
25 a139		a148	
30 a140		a149	
35 a141		a150	
40 a142		a151	
45 a143		a152	
50			
55			
60			
65			

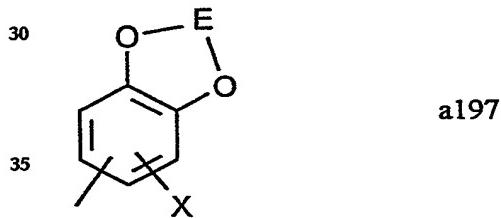
Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A	
a153		a161		5
a154		a162		10
a155		a163		15
a156		a164		20
a157		a165		25
a158		a166		30
a159		a167		35
a160		a168		40
				45
				50
				55
				60
				65

Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A
5 a169		a175	
10 a170		a176	
15 a171		a177	
20 a172		a178	
25 a173		a179	
30 a174		a180	
35			
40 a175			
45 a176			
50 a177			
55 a178			
60			
65			

Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A	
a181		a187		5
a182		a188		10
a183		a189		15
a184		a190		20
a185		a191		25
a186		a192		30
				35
				40
				45
				50
				55
				60
				65

Rest-Nr.	A	Rest-Nr.	A
5 a193		10 a195	
15 a194		20 a196	

Desweiteren kann A für Reste der folgenden Formel a197 stehen



in welcher  
40 E für gegebenenfalls substituiertes Alkandiyl steht und  
X für Wasserstoff oder Halogen steht.  
Bevorzugt sind dabei die folgenden Alkandiylreste E genannt:

45	E1	-CF <sub>2</sub> -
	E2	-CF(CCl <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )-
	E3	-CFCI-
	E4	-CF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -
	E5	-CF(CH <sub>3</sub> )-
	E6	-CF <sub>2</sub> -CFCI-
50	E7	-C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> F)-
	E8	-CF <sub>2</sub> -CF(CH <sub>3</sub> )-
	E9	-C(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Cl)-
	E10	-CF <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -
55	E11	-C(CF <sub>3</sub> )(CHClCF <sub>3</sub> )-
	E12	-CFCI-CFCI-
	E13	-CH(CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )-
	E14	-CF <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-
60	E15	-CH(CHClCF <sub>3</sub> )-
	E16	-CF <sub>2</sub> -CH(CF <sub>3</sub> )-

Beispielhaft seien für den Substituenten B folgende Reste genannt:

b1	$\text{ClCH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$	b6	$(\text{CH}_2\text{Cl})_3\text{C-}$	
b2	$\text{FCH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$	b7	$\text{CH}_3\text{-C(CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{-}$	5
b3	$\text{CH}_3\text{-C(CH}_2\text{Cl)}_2\text{-}$	b8	$\text{NC-CH}_2\text{CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$	
b4	$\text{CH}_3\text{-C(CH}_2\text{F)}_2\text{-}$	b9	$\text{CH}_3\text{-C(C}_2\text{H}_5\text{)(CH}_2\text{OCH}_3)\text{-}$	
b5	$\text{Cl}_2\text{C=CCl-}$	b10	$\text{F}_2\text{CH=CFCl-}$	10
b11	$\text{Cl}_2\text{C=CF-}$	b15		15
b12		b16		20
b13		b17		25
b14		b18		30

Beispielhaft seien für den Substituenten B folgende Reste genannt:

35

40

45

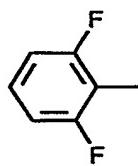
50

55

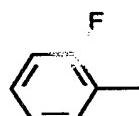
60

65

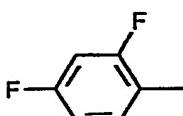
b17



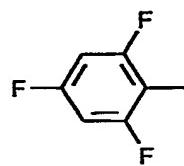
b21



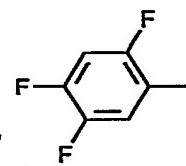
b25



b29

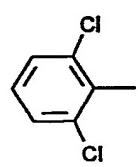


b33

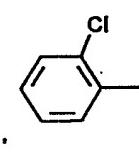


10

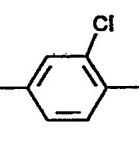
b18



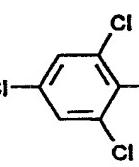
b22



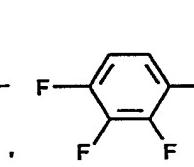
b26



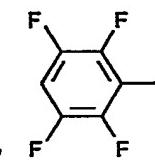
b30



b34



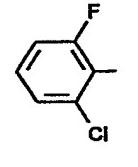
b37



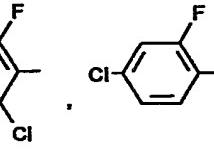
15

20

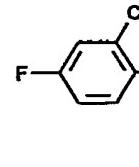
b19



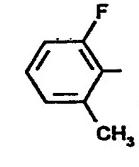
b23



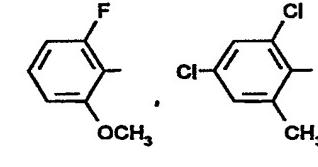
b27



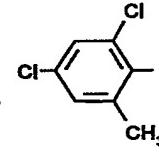
b31



b35



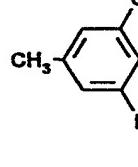
b38



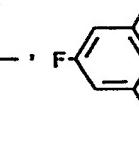
25

30

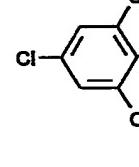
b20



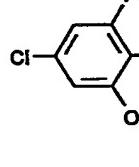
b24



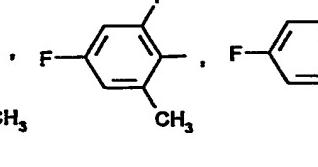
b28



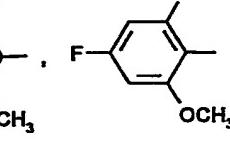
b32



b36



b39



40

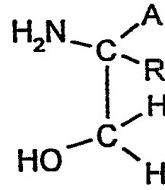
Beispielhaft seien für den zweiwertigen Rest Z folgende Bedeutungen genannt:

$-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ .

Die Herstellung der Oxazoline der Formel (I) ist grundsätzlich bekannt. Sie kann erfolgen, indem man

45

a) Aminoalkohole der Formel (II)



(II)

50

55

in welcher  
 $\text{A}$  und  $\text{R}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Carbonsäure der Formel (III)

60

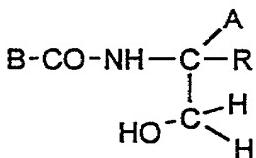
$\text{B}-\text{COOH}$  (III)

65

in welcher  
 $\text{B}$  die oben angegebene Bedeutung hat,  
mit einem wasser-entziehenden Mittel und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels um-  
setzt;

oder

b) Amidalkohole der Formel (IV)

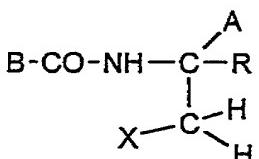


(IV)

5

in welcher

A, B und R die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einem wasser-entziehenden Mittel, gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt;  
c) Amid-Derivate der Formel (V)



(V)

15

20

in welcher

A, B und R die oben angegebenen Bedeutungen haben; und  
X für eine Abgangsgruppe, wie Halogen, Alkylsulfonyloxy oder Arylsulfonyloxy steht,  
mit einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt.

25

Die beim Verfahren (a) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) als Ausgangsstoffe zu verwendenden Aminoalkohole sind bekannt und/oder können nach an sich bekannten Verfahren durch Reduktion der entsprechenden Aminosäuren hergestellt werden (vgl. Heterocycles 9 (1978), 1277–1285; J. Org. Chem. 43 (1978), 2539–2541; Liebigs Ann. Chem. 1980, 122–139; Tetrahedron Lett. 26 (1985), 4971–4974).

30

Die bei Verfahren (a) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) weiter als Ausgangsstoffe zu verwendenden Carbonsäuren der Formel (III) sind bekannte organischen Synthesemittel, bzw. in bekannter Art und Weise erhältlich.

Die Verfahren (a) und (b) werden unter Verwendung eines wasser-entziehenden Mittels durchgeführt. Es können die in der organischen Chemie üblichen wasserentziehenden Mittel eingesetzt werden. Vorzugsweise verwendbar sind Schwefelsäure, Polyphosphorsäure (PPS), Phosphor(V)-oxid, Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Phosphor(V)-sulfid und das System Triphenylphosphin/Triethylamin/Tetrachlormethan.

35

Als Verdünnungsmittel zur Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren (a) bis (c) kommen die üblichen organischen Lösungsmittel in Betracht. Vorzugsweise verwendbar sind aliphatische, alicyclische oder aromatische, gegebenenfalls halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Benzin, Benzol, Toluol, Xylool, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Petrolether, Hexan, Cyclohexan, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlormethan; Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethylenglycoldimethyl- oder -diethylether; Ketone, wie Aceton, Butanon oder Methyl-isobutyl-keton; Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril oder Benzonitril; Amide, wie N,N-Dimethylformamid und N,N-Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Ester wie Essigsäuremethylester oder Essigsäureethylester, sowie Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid, gegebenenfalls auch Alkohole wie Methanol oder Ethanol.

40

45

Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10°C und 100°C.

Das erfindungsgemäße Verfahren (a) wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, unter erhöhtem oder verminderter Druck – im allgemeinen zwischen 0,1 bar und 10 bar – zu arbeiten.

50

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) werden die jeweils benötigten Ausgangsstoffe im allgemeinen in angenehrt äquimolaren Mengen eingesetzt. Es ist jedoch auch möglich, eine der beiden jeweils eingesetzten Komponenten in einem größeren Überschuß zu verwenden. Die Reaktionen werden im allgemeinen in einem geeigneten Verdünnungsmittel in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels durchgeführt, und das Reaktionsgemisch wird mehrere Stunden bei der jeweils erforderlichen Temperatur gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden.

55

In einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) können statt der Carbonsäuren der Formel (III) auch entsprechende Nitrile eingesetzt werden, wobei dann vorzugsweise an Stelle eines wasser-entziehenden Mittels ein Katalysator, wie z. B. Zink-(II)-chlorid verwendet wird.

60

Die bei Verfahren (b) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) als Ausgangsstoffe zu verwendenden Amidalkohole sind bekannt und/oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Man erhält die Amidalkohole der Formel (IV) beispielsweise, wenn man von den Carbonsäuren der Formel (III) abgeleitete Säurechloride mit Aminoalkoholen der Formel (II) in Gegenwart eines Säurebindemittels, wie z. B. Triethylamin, Pyridin, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid oder Kalium-t-butylat, und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, wie z. B. Toluol, Chlorbenzol, Aceton oder Acetonitril, bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C umsetzt.

65

Die von den Carbonsäuren der Formel (III) abgeleiteten Säurechloride sind weitgehend bekannt und/oder können nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise durch Umsetzung der Carbonsäuren der Formel (III) mit einem Halogenierungsmittel wie Thionylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels hergestellt werden.

- 5 Zum Beispiel kann  $\alpha$ -Fluor- $\beta$ -dichlor-acrylsäurechlorid der Formel (VI) erhalten werden, indem man 2-Fluor-1,1,3,3,3-Pentachlorpropen gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators hydrolysiert. Als Katalysatoren kommen Lewis-Säuren, anorganische Säuren und deren saure Salze, wie z. B.  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{KHSO}_4$ ,  $\text{NaHSO}_4$  u. a. in Frage.

In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen (wie beispielsweise der Verweilzeit des Säurechlorids in der Reaktionsmischung) und von der zugesetzten Wassermenge wird das primär gebildete  $\alpha$ -Fluor- $\beta,\beta$ -dichlor-acrylsäurechlorid gegebenenfalls teilweise zur entsprechenden Acrylsäure hydrolysiert, welche anschließend beispielsweise durch Umsetzung mit Thionylchlorid wieder in das Säurechlorid überführt werden kann.

10 Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des Verfahrens (b) in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $+150^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $100^\circ\text{C}$ .

15 Das erfundungsgemäße Verfahren (b) wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, unter erhöhtem oder verminderter Druck — im allgemeinen zwischen 0,1 bar und 10 bar — zu arbeiten.

20 Zur Durchführung des Verfahrens (b) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) setzt man pro Mol an Amidalkohol der Formel (IV) im allgemeinen 1 bis 20 Mol, vorzugsweise 1 bis 5 Mol an wasser-entziehendem Mittel ein.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens (b) wird der Amidalkohol der Formel (IV) in einem Verdünnungsmittel vorgelegt und das wasser-entziehende Mittel wird dann eindosiert. Das Reaktionsgemisch wird bei der erforderlichen Temperatur bis zum Ende der Umsetzung gerührt und anschließend auf übliche Weise aufgearbeitet.

Die bei Verfahren (c) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) als Ausgangsstoffe zu verwendenden Amid-Derivate sind bekannt und/oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

30 Man erhält die Amid-Derivate der Formel (V), wenn man entsprechende Amidalkohole der Formel (IV) mit Chlorierungsmitteln, wie z. B. Thionylchlorid oder Phosphor(V)-chlorid, bzw. mit Sulfonylierungsmitteln, wie z. B. Methansulfonsäurechlorid oder p-Toluolsulfonsäurechlorid auf übliche Weise gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt.

35 Verfahren (c) wird in Gegenwart einer Base durchgeführt. Es kommen hierbei alle üblichen anorganischen oder organischen Basen in Betracht. Vorzugsweise verwendbar sind Erdalkali- oder Alkalimetallhydride, -hydroxide, -amide, -alkoholate, -acetate, -carbonate oder -hydrogencarbonate, wie beispielsweise Natriumhydrid, Natriumamid, Natriummethylat, Natriummethylenat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Natriumacetat, Kaliumacetat, Calciumacetat, Ammoniumacetat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat oder Ammoniumcarbonat sowie tertiäre Amine, wie Trimethylamin, Triethylamin, Tributylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, N-Methylpiperidin, N,N-Dimethylaminopyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen (DBU).

40 Die Reaktionstemperaturen können bei der Durchführung des Verfahrens (c) in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen  $-20^\circ\text{C}$  und  $+150^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $100^\circ\text{C}$ .

45 Verfahren (c) wird im allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, unter erhöhtem oder verminderter Druck — im allgemeinen zwischen 0,1 bar und 10 bar — zu arbeiten.

Zur Durchführung des Verfahrens (c) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) setzt man pro Mol an Amid-Derivat der Formel (V) im allgemeinen 1 bis 3 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 1,5 Mol einer Base ein.

50 In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens (c) werden das Amid-Derivat der Formel (V) und eine Base in einem geeigneten Verdünnungsmittel vermischt; das Gemisch wird bei der erforderlichen Temperatur bis zum Ende der Umsetzung gerührt und anschließend auf übliche Weise aufgearbeitet.

55 Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütotoxicität zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen wie Insekten, einwirtigen Zecken, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten der Schädlinge wirksam.

60 Durch die Bekämpfung der tierischen Schädlinge sollen Krankheiten und deren Übertragung, Todesfälle und Leistungsminderungen (z. B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern) verhindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist bzw. in bestimmten Gebieten erst möglich wird.

65 Zu den Schädlingen gehören:  
Aus der Ordnung der Anoplura z. B. *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Solenopotes* spp., *Pediculus* spp., *Pthims* spp.;

aus der Ordnung der Mallophaga z. B. *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Damalinea* spp., *Bobiola* spp., *Trinoton* spp., *Werneckiella* spp., *Lepikeutron* spp.; aus der Ordnung der Diptera z. B. *Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haematobosca* spp., *Haematobia* spp., *Stomoxyx* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmeromyia* spp., *Cardylobia* spp., *Cochliomyia* spp., *Chrysomya* spp., *Sarcophaga* spp., *Wohlfartia* spp., *Gasterophilus* spp., *Oesteromyia* spp., *Oedemagena* sp., *Hypoderma* spp., *Oestms* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp.

70 Aus der Ordnung der Siphonaptera z. B. *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex*

spp.

Von den parasitisch lebenden Zecken die folgenden Gattungen und Arten *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus evertsii*, *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes ricinus*, *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp.;

aus der Ordnung der Mesastigmata *Dermanyssus* spp., *Pneumonyssus* spp.

5

Aus der Ordnung der Prostigmata z. B. *Cheyletiella* spp., *Psorergates* spp., *Myobia* spp., *Demdex* spp., *Neotrombicula* spp.; aus der Ordnung der Astigmata z. B. *Acarus* spp., *Myocoptes* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Neoknemidoptex* spp., *Lytodites* spp., *Laminoiopites* spp.

Besonders hervorgehoben sei die Wirkung der Verbindungen der Formel (I) gegen einwirtige Zecken. Zu diesen zählen *Boophilus* spp., *Hyalomma* spp.

10

Zu den Haus- und Nutzieren gehörigen Säugetiere wie z. B. Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde, Schweine, Hunde, Katzen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z. B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z. B. Hühner, Puten, Fasanen, Gänse, Enten.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

15

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z. B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

20

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z. B. oral in Form von Pulver, Zäpfchen, Tabletten, Kapseln, Fasten, Tränken, Granulaten, Drenchen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z. B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on) und des Einpuderns. Die parenterale Anwendung geschieht z. B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

25

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele; Emulsionen und Suspensionen zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zu Injektion; Halbfeste Zubereitungen;

30

Formulierungen bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

35

Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Kohlenwasserstoffe, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methylpyrrolidon, sowie Gemische derselben.

40

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zu Injektion geeignet sind, lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

45

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoësäureester, n-Butanol.

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

50

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen, Baden oder Waschen aufgebracht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymeren, Acrylate und Metacrylate.

55

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

60

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff entweder die Haut durchdringt und systemisch wirkt oder sich auf der Körperoberfläche verteilt.

Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

65

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglykole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglycolmonomethylether, Diethylenglykolmo-

no-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z. B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylen-glykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfat, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z. B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novantisolsäure.

Haftmittel sind z. B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase gelöst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäure der Kettenlänge C<sub>8</sub>–C<sub>12</sub> oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub>-Fettsäuren.

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylen-glykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>16</sub>–C<sub>18</sub>, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Cypryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>12</sub>–C<sub>18</sub>, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u. a.

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z. B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z. B. Propylenglykol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z. B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykether;

ampholytische Tenside wie Di-Na—N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebene Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z. B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefalltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z. B. Zucker-, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talcum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z. B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen vorliegen.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 0,1 bis 10 Gew.-%.

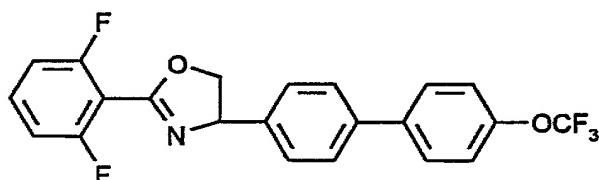
# DE 195 20 936 A1

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 bis 90 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 50 Gew.-%.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Als Wirkstoff (1) wird in den folgenden Beispielen eingesetzt die Verbindung der Formel:

5



10

2-(2,6-Difluorphenyl)-4-[4-(4-difluormethoxyphenyl)-phenyl]-2-oxazolin.

15

## Beispiel 1

SC-(Suspensionskonzentrat) Formulierung:

20

368 g Wirkstoff 1

35 g Blockpolymer aus Emulgator Ethylenoxid- und Propylenoxid

12 g Ditolyethersulfonat-Formaldehyd-Kondensat (Emulgator)

3,5 g wasserlöslicher Polyvinylalkohol

25

58,0 g NH<sub>4</sub>Cl

116,0 g Harnstoff

1,2 g (37%ige wäßrige Salzsäure)

4,6 g Xanthan-gum

560,5 g destilliertes Wasser

30

## Beispiel 2

WP (dispergierbares Pulver)-Formulierung:

35

25,0 g Wirkstoff 1

1,0 g Diisobutyl-naphthalin-Na-sulfonat

10,0 g n-Dodecylbenzylsulfonsäure Calcium

12,0 g hochdisperser Kieselsäure-haltiger Alkylarylpolyglykolether

40

3,0 g Ditolyethersulfonat-Formaldehyd-Kondensat (Emulgator)

2,0 g ®Baysilon-E, ein siliconhaltiger Entschäumer der Fa. Bayer AG

2,0 g feindisperses Siliciumdioxid und

45,0 g Kaolin

## Beispiel 3

45

SL-(wasserlösliche Konzentrat)-Formulierung:

18,3 g Wirkstoff 1

50

2,5 g neutraler Emulgator auf Basis Alkylarylpolyglykolether

3,5 g Natriumsulfobornsteinsäurediisooctylester

38,4 g Dimethylsulfoxid und

37,5 g 2-Propanol

## Beispiel 4

55

SL-(wasserlösliche Konzentrat)-Formulierung:

185, g Wirkstoff 1

60

5,0 g Natriumsulfobornsteinsäurediisooctylester und

76,5 g Dimethylsulfoxid

werden einer 100 g Schampoo-Formulierung bestehend aus

44,4 Gew.-% Marlon AT 50, ein Triethanolaminsalz von Alkylbenzolsulfonsäuren der Fa. Hüls AG

65

11,1 Gew.-% Marlon A 350, Natriumsalz von Alkylbenzolsulfonsäuren der Fa. Hüls AG

3,0 Gew.-% Kondensationsprodukt von Ölsäuren und Diethanolamin der Fa. Hüls AG und

41,5 Gew.-% Polyethylenglykol

beigemengt.

### Beispiel 5

- 5 Spray-Formulierung bestehend aus:

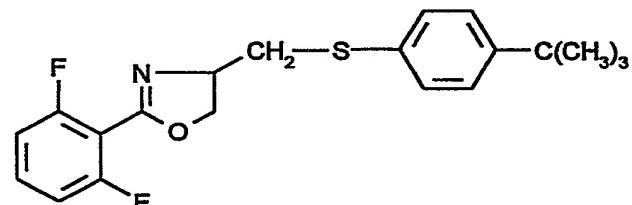
2,0 g Wirkstoff 1  
 10,0 g Dimethylsulfoxid  
 35,0 g 2-Propanol und  
 10 53,0 g Aceton

### Herstellungsbeispiele

#### Beispiel 1

15

20



25

Zu 1 g (6 mMol) 4-t-Butyl-thiophenol in 50 ml Methanol werden unter Rühren 0,3 g (6 mMol) Natriummethyllat gegeben (leicht exotherm). Zu dieser Lösung tropft man bei 40°C 2,1 g (6 mMol) 2-(2,6-Difluorphenyl)-4-(p-tolylsulfonyloxymethyl) 1,3-oxazolin in 30 ml Methanol. Man lässt das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 40°C und anschließend 16 Stunden unter Rückfluß röhren. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Essigester aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über Kieselgel-Säulenchromatographie mit Toluol/Toluol, Essigester 10 : 1 als Laufmittel chromatographiert.

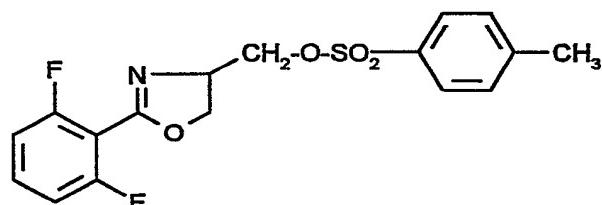
Man erhält 0,9 g (41,6% der Theorie) 2-(2,6-Difluorphenyl)-4-(4-t-butylphenylthiomethyl)-1,3-oxazolin mit einem Verteilungskoeffizienten log P (Octanol/Wasser) von 4,64 und einem Brechungsindex  $n_{D}^{20} = 1,5660$ .

### Herstellung der Ausgangsverbindung

#### Beispiel 1a

40

45



50

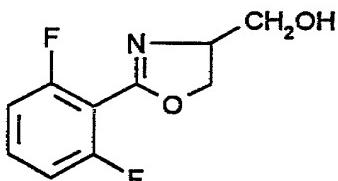
Zu 5,3 g (0,023 Mol) 2-(2,6-Difluorphenyl)-4-hydroxymethyl-1,3-oxazolin in 100 ml Essigester gibt man 5,6 ml (0,069 Mol) Pyridin und tropft anschließend 4,4 g (0,023 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 50 ml Essigester zu. Dabei steigt die Temperatur auf 50°C an. Man röhrt 2,5 Stunden bei 50°C und anschließend 8 Stunden unter Rückfluß nach. Die organische Phase wird viermal mit je 50 ml Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird über Kieselgel-Säulenchromatographie mit Laufmittel Toluol unter Gradient mit Laufmittel Essigester chromatographiert.

Man erhält 2,1 g (24,8% der Theorie) 2-(2,6-Difluorphenyl)-4-(p-tolylsulfonyloxymethyl)-1,3-oxazolin mit einem Verteilungskoeffizienten log P (Octanol/Wasser) von ~2,68 und einem Brechungsindex  $n_{D}^{20} = 1,5491$ .

60

65

## Beispiel 1b



5

10

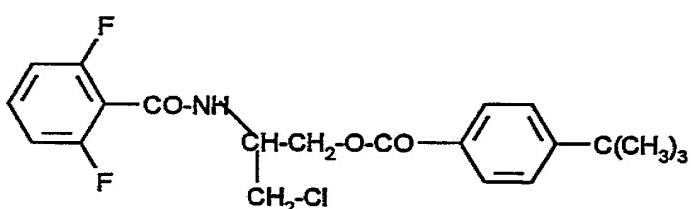
6,5 g (0,0168 Mol) N-[1-Chlor-3-(4-t-butylbenzoyloxy)-2-propyl]-2,6-difluorbenzamid werden in 100 ml Methanol gelöst. Man gibt 2 ml (0,033 Mol) 45%ige Natronlauge zu und läßt 4 Stunden unter Rückfluß rühren. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in 100 ml Essigester aufgenommen, dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und das Lösungsmittel abdestilliert.

15

Man erhält 2,8 g (72% der Theorie) 2-(2,6-Difluorphenyl)-4-hydroxymethyl-1,3-oxazolin vom Schmelzpunkt 82°C.

## Beispiel 1c

20



25

30

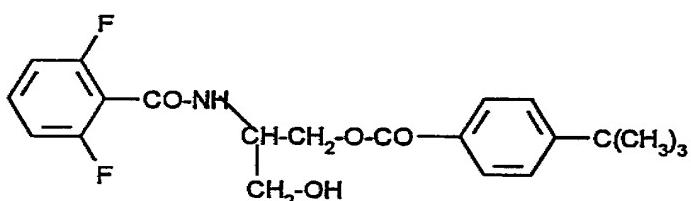
9 g (0,023 Mol) N-[1-Hydroxy-3-(4-t-butylbenzoyloxy)-2-propyl]-2,6-difluorbenzamid werden in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff suspendiert, mit 1,7 ml (0,023 Mol) Thionylchlorid versetzt und 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert.

35

Man erhält 9,3 g N-[1-Chlor-3-(4-t-butylbenzoyloxy)-2-propyl]-2,6-difluorbenzamid mit einem Verteilungskoeffizienten log P (Octanol/Wasser) von 3,86.

## Beispiel 1d

40



45

50

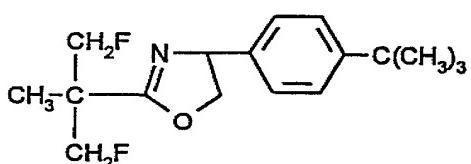
Zu 21 g 2-Amino-3-(4-t-butylbenzoyloxy)-1-propanolhydrochlorid in 400 ml Essigester werden zunächst 21,9 ml (0,158 Mol) Triethylamin zugegeben und anschließend bei 0°C 13,9 g 2,6-Difluorbenzoësäurechlorid in 20 ml Essigester zugetropft. Man läßt 1 Stunde bei 20°C nachröhren; der Niederschlag wird abgesaugt, die organische Phase dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropylether verrührt.

55

Nach dem Trocknen erhält man 14 g (48% der Theorie) N-[1-Hydroxy-3-(4-t-butylbenzoyloxy)-2-propyl]-2,6-difluorbenzamid mit einem Verteilungskoeffizienten log P (Octanol/Wasser) von 2,82.

## Beispiel 2

60



65

Zu 4,3 g (0,013 Mol) N-[2-Chlor-1-(4-t-butylphenyl)-ethyl]-2,2-bis(fluormethyl)-propionsäureamid in 100 ml Methanol werden unter Rückfluß 1,6 ml (0,026 Mol) 45%ige Natronlauge in 5 ml Wasser getropft. Man läßt das Reaktionsgemisch 1 Stunde unter Rückfluß nachröhren und engt anschließend durch Abdestillieren des Lösungsmittels ein. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

5 Man erhält 3,8 g (99% der Theorie) 2-(1,3-Difluor-2-methyl-prop-2-yl)-4-(4-t-butylphenyl)-1,3-oxazolin vom Schmelzpunkt 62–63 °C.

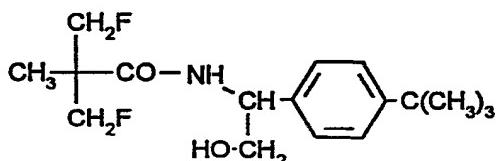
### Herstellung der Ausgangsverbindungen zu Beispiel 2

10

#### Beispiel 2a

(Stufe 1)

15



20

Zu 3,9 g (0,02 Mol) 2-Amino-2-(4-t-butylphenyl)-1-ethanol in 150 ml Ethylacetat gibt man 3,3 ml (0,024 Mol) Triethylamin und versetzt anschließend bei 0°C tropfenweise mit 3,7 g (0,024 Mol) 2,2-Bis(fluormethyl)-propionsäurechlorid. Danach läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt über Nacht nach. Anschließend wird der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mehrmals mit Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

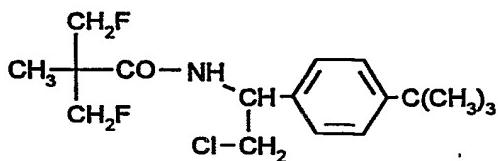
25 Man erhält 4,5 g (71,9% der Theorie) N-[2-Hydroxy-1-(4-t-butylphenyl)-ethyl] 2,2-bis(fluormethyl)-propionsäureamid vom Schmelzpunkt 141°C.

30

#### Beispiel 2b

(Stufe 2)

35



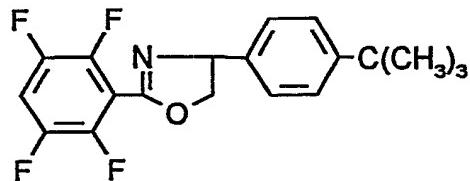
40

45 Zu 4,5 g (0,0144 Mol) N-[2-Hydroxy-1-(4-t-butylphenyl)-ethyl]-2,2-bis(fluormethyl)-propionsäureamid (vgl. Stufe 1) in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff werden 1,05 ml (0,0144 Mol) Thionylchlorid gegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch unter Rückfluß 1 Stunde nachreagieren. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 4,3 g (90% der Theorie) N-[2-Chlor-1-(4-t-butylphenyl)-ethyl]-2,2-bis(fluormethyl)-propionsäureamid vom Schmelzpunkt 98°C.

50

#### Beispiel 3

55



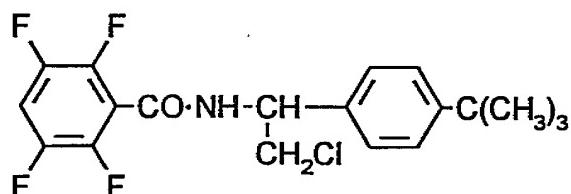
60

60 Zu einer Lösung von 2,0 g (5,2 m Mol) n-[1-(4-tert-Butylphenyl)-2-chlorethyl]-2,3,5,6-tetrafluorbenzoësäureamid in 30 ml Tetrahydrofuran gibt man 0,75 g (6,7 m Mol) Kalium-tert.-butylat und röhrt bei 50°C. Nach 3 Stunden gießt man das Reaktionsgemisch auf Wasser und extrahiert mit Methylenechlorid. Die organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Laufmittel Chloroform) gereinigt.

65 Man erhält 0,8 g (44,7% der Theorie) 4-(4-tert-Butylphenyl)-2-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)-1,3-oxazolin mit einem Verteilungseffizienten log P (Octanol/Wasser) von 4,70 (pH: 7,4).

## Herstellung der Ausgangsverbindungen zu Beispiel 3

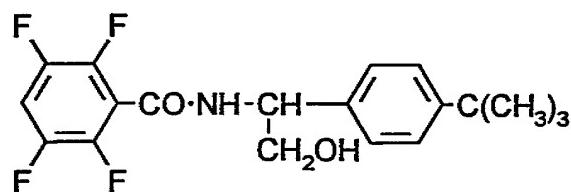
## Beispiel 3a



2,1 g (5,7 m Mol) N-[1-(4-tert-Butylphenyl)-2-hydroxyethyl]-2,3,5,6-tetrafluorbenzoësäureamid werden in 50 ml Toluol mit 5 ml Thionylchlorid 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden im Vakuum überschüssiges Thionylchlorid und das Lösungsmittel entfernt.

Man erhält 2,2 g (100% der Theorie) N-[1-(4-tert-Butylphenyl)-2-chlorethyl]-2,3,5,6-tetrafluorbenzoësäureamid, das direkt weiter umgesetzt wird.

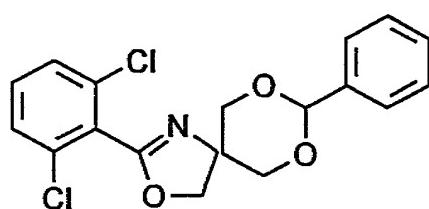
## Beispiel 3b



Zu einer Lösung von 1,45 g (7,5 m Mol) 2-Amino-2-(4-tert-butylphenyl)-ethanol und 0,75 g (7,5 m Mol) Triethylamin in 20 ml Methylenechlorid tropft man unter Rühren bei 20°C 1,6 g (7,5 m Mol) 2,3,5,6-Tetrafluorbenzoylchlorid, gelöst in 10 ml Methylenechlorid, zu. Nach Sieden über Nacht verdünnt man mit Methylenechlorid, wäscht mit Wasser und engt die organische Phase im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit wenig n-Pentan verrührt und abgesaugt.

Man erhält 2,3 g (83,1% der Theorie) N-[1-(4-tert-Butylphenyl)-2-hydroxyethyl]-2,3,5,6-tetrafluorbenzoësäureamid vom Schmelzpunkt 158—160°C.

## Beispiel 4



3,4 g (8,7 mmol) 2-Phenyl-S-(2,6-dichlorbenzoylamino)-5-hydroxymethyl-1,3-dioxan werden in 50 ml Toluol suspendiert und mit 2 g Thionylchlorid 24 Stunden bei 80°C gerührt. Dann werden überschüssiges Thionylchlorid und Toluol im Wasserstrahlvakuum abdestilliert.

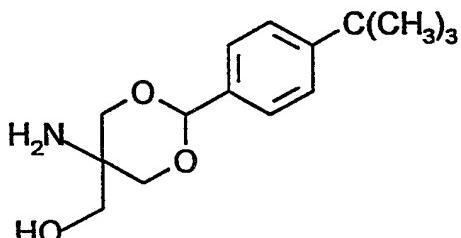
Der Rückstand wird in 50 ml Toluol aufgenommen und mit 0,9 g Kalium-t-butylat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter dünnenschicht-chromatographischer Kontrolle bei 50°C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird die erhaltene Lösung mit Wasser gewaschen und die organische Phase anschließend im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (Vol. 2 : 1) chromatographiert.

Man erhält 1 g (31% der Theorie) 8-Phenyl-2-(2,6-dichlor-phenyl)-1-aza-3,7,9-trioxa-spiro[4.5]dec-1-en vom Schmelzpunkt 158°C—160°C.

## Herstellung der Ausgangsverbindungen zu Beispiel 4

## Beispiel 4a

5



10

15

104 g (0,35 mol) 2-(4-t-Butyl-phenyl)-5-hydroxymethyl-1,3-dioxan werden in 1 Liter Ethanol mit 10 ml Triethylamin und 10 g Palladium/Kohle versetzt und 3 Tage bei 20°C und 30 bar hydriert. Dann wird filtriert, das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingeengt, der Rückstand mit n-Hexan digeriert und das hierbei kristallin erhaltene Produkt durch Absaugen isoliert.

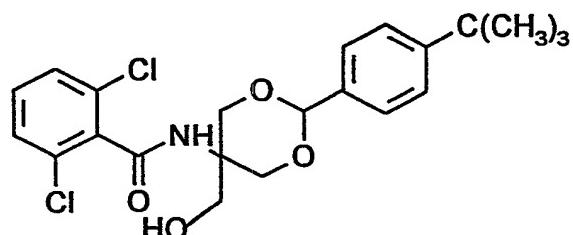
20 Man erhält 43 g (47% der Theorie) 2-(4-t-Butyl-phenyl)-5-hydroxymethyl-5-amino-1,3-dioxan vom Schmelzpunkt 138°C–140°C.

## Beispiel 4b

25

30

35



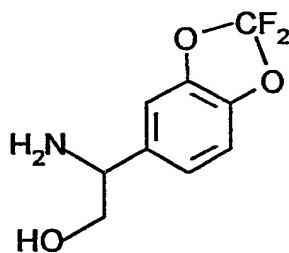
40 5 g (20 mmol) 2-(4-t-Butyl-phenyl)-5-amino-5-hydroxymethyl-1,3-dioxan werden in 80 ml Methylenechlorid mit 5 ml Triethylamin versetzt. Dann wird bei 0°C eine Lösung von 4,5 g (20 mmol) 2,6-Dichlor-benzoylchlorid in 5 ml Methylenechlorid zugetropft und die Mischung wird 15 Stunden bei 20°C gerührt. Anschließend wird mit 0,5-N Natronlauge gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird im Wasserstrahlvakuum eingeengt, der Rückstand durch Digerieren mit n-Hexan zur Kristallisation gebracht und das Produkt durch Absaugen isoliert.

45 Man erhält 7,2 g (83% der Theorie) 2-(4-t-Butyl-phenyl)-5-hydroxymethyl-5-(2,6-dichlor-benzoyl-amino)-1,3-dioxan vom Schmelzpunkt 178°C–180°C.

## Beispiel 5

50

55



60

60 0,67 g (2 mmol) N-(2-Hydroxy-1-(3,4-difluormethylidioxy-phenyl)-ethyl)-2,6-difluor-benzamid werden in 15 ml Toluol vorgelegt und 0,27 ml (4 mmol) Thionylchlorid werden bei 20°C dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird eingeengt der Rückstand in 15 ml Tetrahydrofuran aufgenommen und nach Zugabe von 0,23 g (2 mmol) Kalium-t-butylat wird das Gemisch eine Stunde bei 50°C gerührt. Dann wird eingeengt, der Rückstand mit Methylenechlorid/Wasser geschüttelt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand aus Methylenechlorid/Petrolether umkristallisiert.

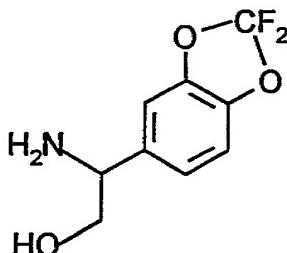
65 Man erhält 0,13 g (20% der Theorie) 2-(2,6-Difluor-benzoyl)-4-(3,4-difluormethylidioxy-phenyl)-2-oxazolin

vom Schmelzpunkt 86°C.

Herstellung der Ausgangsstoffe zu Beispiel 5

Beispiel 5a

5



10

15

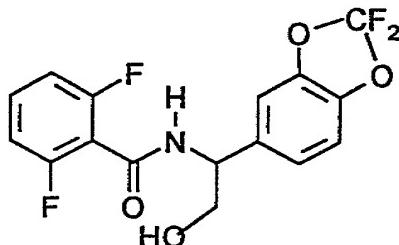
2,31 g (10 mmol)  $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -(3,4-difluormethylendioxy-phenyl)-essigsäure werden mit 0,91 g (24 mmol) Natriumborhydrid in 30 ml Tetrahydrofuran bei 0°C vorgelegt und eine Lösung von 3,05 g (24 mmol) Iod in 10 ml Tetrahydrofuran wird dann tropfenweise dazu gegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wird die Mischung 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wird nach Abkühlen mit Methanol verdünnt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Es wird eingeeengt, der Rückstand in 20 ml 20%iger 2N-Natronlauge aufgenommen und dreimal mit je 50 ml Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Eindampfen des Filtrates wird das als Rückstand erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.  
Ausbeute: 1,52 g (70% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 70°C.

20

25

Beispiel 5b

30



35

40

1.0 g (2 mmol) N-[2-(2,6-Difluorbenzoyloxy)-1-(3,4-difluormethylendioxy-phenyl)-ethyl]-2,6-difluor-benzamid werden in 2 ml Methanol vorgelegt, bei 20°C werden 2 ml 1N-Natronlauge dazugegeben und die Mischung wird eine Stunde unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird dreimal mit je 50 ml Methylenechlorid geschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und das als Rückstand erhaltene Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.  
Ausbeute: 0,67 g (93% der Theorie),  
Schmelzpunkt: 158°C.

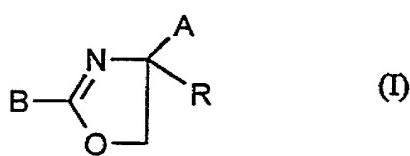
45

50

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel (I)

55



60

in welcher

B steht für gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Aryl,  
A steht für Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Heteroaryloxy die gegebenenfalls substituiert sind und die gegebenenfalls über einen zweiwertigen Rest Z an den Oxazolin-Ring gebunden sind,  
R steht für Wasserstoff oder gemeinsam mit A und dem angrenzenden C-Atom für einen spirocyclischen 3- bis 6-gliedrigen Ring der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome der Gruppe O, S, N enthalten kann

# DE 195 20 936 A1

und an den gegebenenfalls ein weiterer Ring ankondensiert ist, wobei das System gegebenenfalls substituiert ist,  
zur Bekämpfung von parasitierenden Insekten und einwirtigen Zecken an Mensch und Tier.

- 5        2. Mittel gegen parasitierende Insekten und einwirtige Zecken an Mensch und Tier, gekennzeichnet durch  
einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1.  
3. Verfahren zur Herstellung von Mitteln gegen parasitierenden Insekten und einwirtige Zecken an Mensch  
und Tier, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 mit Streckmit-  
teln und/oder oberflächenaktiven Mitteln vermischt.  
10      4. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Mitteln gegen  
parasitierende Insekten und einwirtige Zecken bei Mensch und Tier.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65